

Hubungan Polimorfisme Gen XRCC1 Arg399Gln terhadap Kejadian Kanker Serviks pada Wanita Ras Melayu

Mega Sary¹, Legiran², Mgs.Muhammad Irsan Saleh³

¹Program Studi Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Palembang

² Departemen Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Palembang

³ Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Palembang
megasary040594@gmail.com

ABSTRAK

Kanker serviks merupakan kanker yang terjadi pada serviks atau leher rahim, suatu daerah yang terletak pada organ reproduksi wanita yang merupakan pintu masuk ke arah rahim, letaknya antara rahim (uterus) dan liang senggama atau vagina. Insiden terjadinya kanker serviks dipengaruhi oleh *Human Papilloma Virus* (HPV), usia, usia terlalu muda berhubungan seksual, paritas, riwayat keluarga dan RAS. Gen XRCC1 sebagai perancah dalam BER yang terlibat dalam membantu memperbaiki kesalahan-kesalahan selama replikasi DNA serta menjaga integritas genom. *Single Nukleotida Polymorphism* (SNP) di XRCC1 telah dikaitkan dengan pengembangan yang terjadi pada kanker serviks yang dapat mengurangi aktivitas perbaikan DNA, meningkatkan terjadinya mutasi sehingga kerentanan terhadap kanker. Penelitian ini bertujuan untuk melihat adakah hubungan polimorfisme gen XRCC1 Arg399Gln dengan kejadian kanker serviks. Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain *case-control* dengan jumlah sampel sebanyak 35 orang wanita kanker serviks dan 35 orang wanita normal yang setiap sampel memiliki RAS melayu Jambi. Identifikasi polimorfisme gen XRCC1 Arg399Gln dilakukan dengan teknik PCR-RLFP amplifikasi dengan primer spesifik yang digunakan untuk melihat mutagenesis. Hasil analisis dengan uji *Chi-Square* genotipe G/G (*Wild Type*), G/A (*Mutant Heterozigot*) dan G/A (*Mutant Heterozigot*) terhadap kanker serviks nilai $p = 0,032$ (OR : 10.074 ; CI : 1,186 -85,570). Kesimpulan ada hubungan polimorfisme genotip gen XRCC1 Arg399Gln terhadap kejadian kanker serviks pada wanita RAS Melayu Jambi.

Kata Kunci : Polimorfisme, XRCC1 Arg399Gln, Kanker Serviks, RAS Melayu Jambi

ABSTRACT

Cervical cancer is a cancer that occurs in the cervix, an area located in the female reproductive organs that is the entrance to the uterus, located between the uterus and the copulation or vagina. The incidence of cervical cancer is influenced by Human Papilloma Virus (HPV), age, too young age of sexual intercourse, parity, family history and RAS. The XRCC1 gene as a scaffold in BER is involved in helping to correct errors during DNA replication as well as maintaining genome integrity. Single Nucleotide Polymorphism (SNP) in XRCC1 has been associated with development that occurs in cervical cancer that can reduce DNA repair activity, increasing the occurrence of mutations so that susceptibility to cancer. This study was an observational analytic study with a case-control design with a total sample of 35 women with cervical cancer and 35 normal women, each of whom had Jambi Malay RAS. Identification of the XRCC1 Arg399Gln gene polymorphism was carried out by PCR-RLFP amplification technique with specific primers used to view mutagenesis. The results of the analysis with Chi-Square genotype G / G (Wild Type), G / A (Mutant Heterozigot) and G / A (Mutant Heterozigot) on cervical cancer value $p = 0.032$ (OR: 10.074; CI: 1,186 - 85,570). The conclusion is that there is a relationship between the XRCC1 Arg399Gln gene genotypic polymorphism on the incidence of cervical cancer in Jambi RAS Malay women.

Key Word : Polymorphism, XRCC1 Arg399Gln, Cancer Cervix, Jambi RAS Malay

PENDAHULUAN

Kanker serviks merupakan penyebab kematian perempuan yang kedua di Indonesia.¹ Di Asia dijumpai insiden kanker serviks sebanyak 20-30 per-100.000 wanita dengan angka kematian 5-10 per-100.000 wanita penderita kanker serviks terutama banyak dijumpai pada usia 45-50 tahun.² Setiap tahunnya di Indonesia terdeteksi lebih dari 15.000 kasus kanker serviks dan sekitar 8000 kasus diantaranya berakhir dengan kematian. Setiap hari diperkirakan menjadi 41 kasus baru kanker serviks dan 20 perempuan meninggal dunia karena penyakit tersebut. Dengan angka kejadian ini kanker serviks menduduki urutan kedua setelah kanker payudara.³

Tingginya kematian yang disebabkan oleh kanker serviks pada wanita di Indonesia terjadi karena umumnya kanker tersebut baru diketahui setelah memasuki stadium lanjut.⁴ Lebih dari 90% penyebab Kanker leher rahim saat ini akibat Human Papiloma Virus (HPV) yang ditularkan melalui hubungan seksual dimana sebanyak 90% dari kanker serviks berasal dari *sel skuamosa* yang melapisi serviks dan 10% sisanya berasal dari *sel kelenjar* yang merupakan penghasil lendir pada saluran servikal yang menuju ke rahim. Selain HPV, ada beberapa faktor resiko terjadinya kanker serviks yaitu insidens lebih tinggi pada yang kawin dari yang tidak kawin, perempuan kawin usia muda atau koitus pertama kurang dari 20 tahun, insidens meningkat dengan tingginya paritas, golongan sosial ekonomi rendah yang berkaitan dengan pendidikan yang rendah, hygiene seksual jelek, aktivitas seksual sering berganti pasangan, serta kebiasaan merokok baik pasif maupun aktif.⁵

XRCC1 terletak pada kromosom (19q13.2) dan terdiri dari 17 ekson yang mengkodekan protein asam amino 633.⁶ XRCC1 memiliki tiga SNPs umum, varian genetik dalam XRCC1 adalah (C/T) dalam

ekson 6 menghasilkan substitusi Arg / Trp pada kodon 194, (G/A) dalam ekson 9 mengubah asam amino Arg / His pada kodon 280 dan polimorfisme lain (G/A) dalam ekson 10 mengubah asam amino Arg / Gln pada kodon 399 pada stabilitas genomik.^{6,7,8} Penelitian yang dilakukan pada populasi Asia menunjukkan hubungan yang signifikan antara polimorfisme XRCC1 Arg399Gln dan risiko karsinoma serviks.⁹

Polimorfisme genetik adalah adanya variasi genetik pada suatu populasi dengan frekuensi lebih dari satu persen.¹⁰ Polimorfisme dapat mengakibatkan suatu penyakit. XRCC1 telah dikaitkan dengan pengembangan karsinoma sel skuamosa esofagus, kanker serviks, kanker paru-paru, kanker pankreas, kanker payudara, kanker kolorektal, dan kanker lambung.⁷

Kajian tentang polimorfisme gen XRCC1 Arg399Gln telah banyak dilakukan oleh berbagai peneliti dan di negara lain dan menghasilkan hasil yang bervariasi. Liu, dkk (2015) Dalam analisis subkelompok oleh etnis menunjukkan hubungan yang signifikan antara polimorfisme XRCC1 Arg399Gln dan kerentanan terhadap karsinoma serviks pada populasi Kaukasia dan Asia.⁹ Niwa, dkk (2005) menyatakan ada hubungan signifikan XRCC1 Arg399Gln terhadap kanker serviks.¹¹

Namun sejauh ini belum ada penelitian tentang hubungan antara polimorfisme gen XRCC1 Arg399Gln terhadap kejadian kanker serviks di Indonesia. Mengingat pentingnya untuk melihat varian- varian polimorfisme gen XRCC1 Arg399Gln dan seberapa besarnya peranan polimorfisme XRCC1 Arg399Gln dalam terjadinya kanker serviks masih memerlukan bukti-bukti dari berbagai populasi. Penelitian ini dilakukan untuk memperoleh bukti teori kemungkinan adanya peranan polimorfisme dalam ras melayu yang kemungkinan dapat terjadinya kanker serviks di Pulau Sumatra khususnya

Kota Jambi dimana mayoritas penduduk adalah ras melayu yang belum terdapat data penelitian mengenai polimorfisme XRCC1 khusus nya XRCC1 Arg399Gln.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian deskriptif observasional dengan desain *case-control*, dengan teknik PCR-RLFP. Sampel pada penelitian ini terdiri dua kelompok yaitu kelompok positif 35 orang wanita penderita kanker serviks yang memenuhi kriteria inklusi yaitu penderita kanker serviks yang didiagnosis sebagai penderita dan dibuktikan dengan gambaran histopatologi, bersedia dilakukan pengambilan darah, bersedia menandatangani *informed consent*, RAS Melayu Jambi, dan telah kawin. dan kelompok negatif yaitu 35 orang wanita normal yang memenuhi kriteria inklusi Wanita yang didiagnosis bukan menderita penyakit keganasan (neoplasma), bersedia dilakukan pengambilan darah, bersedia menandatangani *informed consent*, wanita RAS Melayu Jambi, dan telah kawin.

Sampel darah diambil melalui punksi vena antecubiti sebanyak 2 ml dimasukkan ke dalam tabung yang mengandung antikoagulan *Ethylene Diamine Tetra Acid* (EDTA) untuk ekstraksi DNA dan PCR. Darah sebanyak 200 µl diambil menggunakan pipettor lalu dimasukkan ke dalam tabung eppendorf 1,5 ml. Kemudian darah tersebut dicuci dengan PBS pH 7,4 sebanyak 1ml/1000 µl lalu disentrifugasi dengan kecepatan 12.000 rpm selama 5 menit. Setelah itu supernatan dibuang dan ditambahkan kembali PBS pH 7,4 sebanyak 1000 µl kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 5.000 rpm selama 5 menit. Kegiatan ini diulangi sebanyak 2 kali. Selanjutnya supernatan dibuang, lalu ditambahkan safonin (0,5% safonin dalam PBS dicampur dengan baik menggunakan vortex kemudian diinkubasi dalam es

selama 5 menit). Campuran ini diinkubasi pada suhu 20°C selama 1 malam.

Setelah itu, campuran kemudian divortex dan disentrifugasi dengan kecepatan 12.000 rpm selama 10 menit. Lalu dicuci kembali sebanyak 3 kali dengan PBS pH 7,4 1000 µl dan disentrifugasi dengan kecepatan 5.000 rpm selama 5 menit. Setelah itu, supernatan dibuang dan ditambahkan 50 µl chelex (20% dalam ddO pH 10,50 serta 100 µl ddH₂O). Kemudian diinkubasi dalam air mendidih selama 10 menit. Selanjutnya disentrifugasi dengan kecepatan 12.000 rpm selama 10 menit. DNA berada pada bagian supernatan (DNA *containing water*) dipindahkan ke dalam tabung steril sebanyak 200 µl dan disimpan pada suhu -20°C.

DNA genom dari hasil isolasi, dengan menggunakan teknik PCR, fragmen-fragmen DNA genom dapat ditingkatkan kuantitasnya dengan cara amplifikasi secara *in vitro* dalam waktu singkat dengan menggunakan pasangan primer oligonukleotida sintetik yang membatasi daerah yang akan diperbanyak. Pada penelitian ini digunakan sepasang primer dan satu kali PCR untuk deteksi polimorfisme insersi/delesi gen ACE. Pasangan primer tersebut adalah 5'-CAAGTACAGCCAGGTCCTAG-3' sebagai *forward* dan 5'-CCTTCCCTCATCTGGAGTAC-3' sebagai *reverse*.

PCR dilakukan pada mesin *i-cycler* (*biorad*). Pada reaksi amplifikasi menggunakan komposisi campuran dengan volume total 25 µl, 9 µl ddO, 10 µl *Go tag green*, 0,5 µl primer *Arg399Gln forward*, 0,5 µl primer *ACE reverse*, DNA *template* 5 µl. Kondisi PCR pada suhu, 94°C selama 9 menit denaturasi awal, 94°C selama 1 menit denaturasi diikuti 40 siklus pada suhu 58°C selama 1 menit tahap annealing, 72°C selama 1 menit ekstensi, 72°C selama 5 menit ekstensi tambahan.

Setelah itu DNA hasil amplifikasi dengan teknik PCR dilihat dengan menggunakan teknik elektroforesis gel agarose (konsentrasi 3%), yang dilakukan di dalam aparatus elektroforesis (*Horizontal MiniSubDNA Bioard*) yang berisi TBE 1x (Tris-Boric acid-EDTA, 10.8g/L, Tris pH 8.0 yang mengandung 5,5 g/l Boric Acid dan 0.5 M EDTA pH 8.0) dan ditambahkan zat interkalator Ethidium Bromide 0,1%. DNA hasil PCR sebanyak 5µl dicampur dengan 3 µl *loading dye* (0,25% bromophenol blue, 40% b/v sukrosa), kemudian dimasukkan dalam sumuran yang terdapat pada gel. Sebagai penanda ukuran pita-pita DNA hasil elektroforesis pada gel digunakan DNA marker *ladder* tiap 50 pasang basa yang dicampur 2 µl *loading dye* dan 4.5 µl 1x TBE buffer. Elektroforesis pada tegangan listrik 100 volt, 400 ampere selama 30 menit. Selanjutnya dideteksi dengan menggunakan Gel Doc 1000 (*Biorad*, USA) untuk divisualisasi dengan sinar ultra violet pada panjang gelombang 300 nm dan direkam dan di lihat dengan komputer.

HASIL

Karakteristik yang dinilai pada penelitian ini menggunakan analisis melalui uji *Chi-Square* dapat dilihat pada tabel 1. Berdasarkan tabel 1 pada karakteristik Usia diperoleh nilai (OR= 3,333; CI= (1,235-8,997) yang berarti bahwa subjek berusia > 35 tahun berisiko untuk terkena kanker serviks 3,333 kali lebih besar dari pada subjek yang berusia < 35 tahun. Nilai *p (value)*= 0,029 < α = 0,05 yang berarti menunjukkan bahwa ada hubungan antara usia subjek dengan kejadian kanker serviks. Pada karakteristik Riwayat Keluarga diperoleh nilai (OR= 6,600; CI= (1,326-32,843) yang berarti bahwa subjek yang ada riwayat keluarga kanker serviks berisiko untuk terkena kanker serviks 6,600 kali lebih besar dari pada subjek yang tidak mempunyai riwayat keluarga kanker serviks.

Nilai *p (value)*= 0,023 < α = 0,05 yang berarti menunjukkan bahwa ada hubungan antara riwayat keluarga dengan kejadian kanker serviks.

Tabel 1. Hubungan Usia, Riwayat Keluarga, Usia Pertama Berhubungan Seksual dan Paritas Terhadap Kejadian Kanker Serviks pada Wanita Ras Melayu Kota Jambi

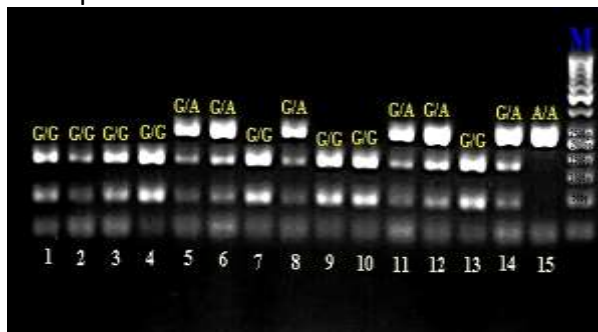
Karakteristik	OR (95%)	CI	<i>p</i>
Usia			
> 35 Tahun	3,333	(1,235-8,997)	0,029*
< 35 Tahun			
Riwayat Keluarga			
Ada	6,600	(1,326-32,843)	0,023*
Tidak Ada			
Usia Pertama Berhubungan Seksual			
<16 Tahun	4,580	(1,316-15,932)	0,024*
>16 Tahun			
Paritas			
> 2	3,625	(1,201-10,944)	0,036*
< 2			

Keterangan : *) berdasarkan uji χ^2

Karakteristik Usia Pertama Berhubungan Seksual diperoleh nilai (OR= 4,580; CI= (1,316-15,932) yang berarti bahwa subjek berhubungan seksual berusia < 16 tahun berisiko untuk terkena kanker serviks 4,580 kali lebih besar dari pada subjek yang berhubungan seksual berusia > 16 Tahun. Nilai *p (value)*= 0,024 < α = 0,05 yang berarti menunjukkan bahwa ada hubungan antara usia pertama melakukan hubungan seksual dengan kejadian kanker serviks. Karakteristik Paritas diperoleh nilai (OR= 3,625; CI= (1,201-10,944) yang berarti bahwa paritas >2 berisiko untuk terkena kanker serviks 3,625 kali lebih besar dari pada subjek yang paritas < 2. Nilai *p (value)*= 0,036 < α = 0,05 yang berarti menunjukkan bahwa ada hubungan antara paritas dengan kejadian kanker serviks.

Setelah tahap PCR dilanjutkan kembali dengan *Restriction Fragment Length Polymorphism* (RLFP) yaitu tahap restriksi menggunakan enzim *Nci I*, dengan cara mencampur produk hasil PCR (amplikon) dengan enzim restriksi *Nci I* pada suhu 65°C dalam Head Block selama 30 menit. Setelah RLFP selesai dilanjutkan dengan elektroforensis melalui media gel agarose 3% yang mengandung *etadium bromide* selama 30 menit dengan kekuatan 100 volt dan kecepatan 400 mA, hasil elektroforensis kemudian divisualisasi dengan menggunakan sinar Ultra Violet (UV) dan dibaca pada monitor komputer.

Enzim restriksi *Nci I* akan memotong alel *Arg399Gln* menjadi 3 fragmen yang panjangnya 89 bp, 159 bp, dan 248 bp. Polimorfisme gen XRCC1 *Arg399Gln* akan tervisualisasi dengan menggunakan sinar ultraviolet, terlihat 3 variasi genotip hasil enzim restriksi *Nci I* terhadap produk ekstraksi/isolasi DNA, yaitu ; Genotip *Arg/Arg* (G/G) *Wild Type* menunjukkan gambaran 2 pita yaitu 159 bp dan 89 bp. Genotip *Arg/Gln* (G/A) *Mutant Heterozygot* menunjukkan gambaran 3 pita yaitu 248 bp, 159 bp dan 89 bp. Genotip *Gln/Gln* (A/A) *Mutant Homozigot* menunjukkan 1 pita yaitu 248 bp.



Gambar 1. Sebagian Hasil Visualisasi RLFP dengan enzim *Nci I* Gen XRCC1 *Arg399Gln*

M : Marker ladder 50 bp ; Genotip G/G (159/89) subjek nomor urut 1, 3, 4, 7, 9, 10 dan 13 ; Genotip G/A (248/159/89) nomor urut 2, 5, 6, 8, 11, 12 dan 14 ; Genotip A/A (248) no urut 15

Tabel 2. Genotip dan Alotip Gen XRCC1 *Arg399Gln* dengan kejadian kanker serviks

Genotip	Kanker Serviks		Total n (%)	OR(95 % CI)	P
	Positif (+) n (%)	Negatif (-) n (%)			
G/G	1 (2,9)	8 (22,9)	9 (12,9)	10,074	0,028*
G/A	33(94,3)	24(68,6)	57(81,4)	(1,186 -	
A/A	1(2,9)	3(8,6)	4(5,7)	85,570)	
Alel					
A	35 (50)	30(42,9)	65 (46,4)	1,333	0,397
G	35 (50)	40 (57,1)	75 (53,6)	(0,685-2,596)	

Keterangan : berdasarkan uji χ^2

Pada tabel 2, menunjukkan bahwa genotip terbanyak pada sampel adalah G/A (*Mutant Heterozigot*) sebanyak 57 subjek (81,4%) sedangkan A/A (*Mutant Heterozigot*) 4 subjek (5,7%) sedangkan G/G (*Wild Type*) sebanyak 9 subjek (12,9%) $p_{\text{Value}} = 0,032 < \alpha = 0,05$, dengan nilai (OR : 10.074 ; CI : 1,186 -85,570) sehingga dapat disimpulkan bahwa Genotip G/A A/A (*Mutant*) pada wanita Ras Melayu Jambi 10,074 kali beresiko untuk terkena kanker serviks. Pada Alel yang terbanyak adalah alel G sebanyak 75 (53,6) sedangkan alel A 65 (46,4%) $p_{\text{Value}} = 0,397$ (OR 1,333 ; CI 0,685-2,596).

PEMBAHASAN

Berdasarkan dari data subjek penelitian bahwa kanker serviks lebih banyak ditemukan pada populasi > 35 tahun nilai $p = 0,029 < 0,05$. Hasil penelitian ini didukung oleh penelitian yang dilakukan Diananda (2007)¹² bahwa usia > 35 tahun mempunyai risiko yang tinggi terhadap kejadian kanker leher rahim. Semakin tua usia seseorang, maka semakin meningkat risiko terjadinya kanker leher rahim. Penelitian sama hal nya yang dilakukan Wijaya (2010)¹³, yang mengatakan bahwa perempuan yang rawan mengidap kanker serviks adalah mereka yang berusia 35-50 tahun. Usia merupakan

faktor yang penting dalam terjadinya kanker. Pada riwayat keluarga didapatkan nilai $p = 0,023 < 0,05$. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Yu *et al.*, (2015) nilai $p = 0,001$ bahwa riwayat keluarga mempengaruhi seorang wanita untuk terkena kanker serviks. Elisabet Surbakti (2012)¹⁴ melaporkan bahwa riwayat keluarga yang menderita kanker serviks dan etnis turut mempengaruhi kejadian kanker serviks. Hal yang sama di temukan pada usia pertama berhubungan seksual didapatkan nilai yang signifikan nilai $p = 0,024 < 0,05$ Hasil penelitian ini mendukung hasil penelitian yang telah dilakukan oleh Joearno (2008)¹⁵, bahwa umur pertama kali menikah merupakan faktor risiko terhadap kejadian kanker leher rahim dengan besar risiko 2,54 kali, untuk mengalami kanker leher rahim pada perempuan yang melaksanakan perkawinan pada usia < 20 tahun dibandingkan dengan perkawinan pada usia > 20 tahun. Berdasar data yang didapat bahwa paritas > 2 menunjukkan hubungan yang signifikan yaitu dengan nilai $p = 0,036 < 0,05$. Hal ini sejalan dengan penelitian Silva *et al.*, (2017) dengan nilai $p = 0,001 < 0,05$. Hal ini sejalan dengan penelitian terhadap kanker serviks yang dilakukan Nurwijaya *et al.*, (2010)¹⁶. Bahwa jumlah kehamilan yang pernah dialami wanita juga meningkatkan resiko terjadinya kanker serviks. Sehingga, wanita yang mempunyai banyak anak atau sering melahirkan mempunyai resiko terserang kanker serviks lebih besar.

Polimorfisme Gen XRCC1 Arg399Gln dan kanker serviks, secara statistik ada hubungan yang bermakna distribusi genotip Gen XRCC1 Arg399Gln dan kanker serviks $p_{\text{value}} = 0,032$ (OR : 10.074 ; CI : 1,186 -85,570) artinya dapat disimpulkan bahwa gen XRCC1 Arg399Gln pada wanita ras melayu jambi memiliki peluang kecenderungan sebesar 10 kali terkena kanker serviks. Penelitian ini sama hal nya yang di lakukan oleh Wu *et al.*,

(2004)¹⁷ pada penduduk china, Niwa *et al.*, (2005)¹⁸ pada penduduk jepang, Wannapa *et al.*, (2011) pada penduduk Thailand. Sedangkan Alel Analisis statistik dilakukan untuk melihat hubungan antara Alel XRCC1 Arg399Gln dan Kanker Serviks. Didapatkan tidak ada hubungan yang bermakna antara Alel XRCC1 Arg399Gln dengan Kejadian Kanker Serviks $p_{\text{value}} = 0,397$ (OR 1,333 ; CI 0,685-2,596).

KESIMPULAN

Distribusi frekuensi karakteristik pada kasus kanker serviks lebih besar terjadi pada usia > 35 Tahun (71,4%) dengan nilai $p = 0,029$, riwayat keluarga (28,6%) dengan nilai $p = 0,023$, usia pertama berhubungan seksual < 16 Tahun (37,1%) dengan nilai $p = 0,024$ dan paritas (82,9%) dengan nilai $p = 0,036$ keseluruhan berhubungan signifikan terhadap kejadian kanker serviks pada wanita RAS Melayu Jambi. Ada hubungan polimorfisme genotip gen XRCC1 Arg399Gln terhadap kejadian kanker serviks pada wanita RAS Melayu Jambi. Tidak ada hubungan polimorfisme alotip gen XRCC1 Arg399Gln terhadap kejadian kanker serviks pada wanita RAS Melayu Jambi.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. (2010). World Cancer Report 2010. WHO Press.
2. Winkjosastro, H. (2001). *Revisi Anatomi Alat Kandungan*. Ilmu Kebidanan. Jakarta : Yayasan Bina Pustaka
3. Delia, Wijaya. (2010). *Pembunuh Ganas Itu Bernama Kanker Serviks*. Yogyakarta : Sinar Kejora.
4. Setyarini, (2009) *Faktor – faktor yang berhubungan dengan kejadian leher rahim*. Jakarta : Graha Almu

5. Edianto, D. (2006). *Kanker serviks, Buku Acuan Nasional Onkologi Ginekologi*. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawiroharjo
6. Norjmaa, B., Tulga, K., Saitoh, T. (2016) Base Excision Repair Pathway and Polymorphisms of XRCC1 Gene. *Journal MPE* (1) 1-4
7. Zeng, X., Zhang, Y., Yue, T., Zhang, T., Wang, J., Xue, Y., and An, R., (2016). Association between XRCC1 polymorphisms and the risk of cervical cancer : meta-analysis based on 4895 subjekts. *Onkotarget*, 8(2):2249-2260
8. Liu, Y., Shi, J., Fu, L., Bo, Zhou., Wang, Hai., and Wu, Xiao., (2013) Gene polymorphism of XRCC1 Arg399Gln and cervical carcinoma susceptibility in asian : a meta analysis based on 1,759 cased and 2,497. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, (8):189-193
9. *National Center for Biotechnology Information* (NCBI). 2000. Mutation: Type and Cause.
10. Niwa, Y., Matsuo, K., Ito, H., Hirose, K., Tajima, K., Nakanishi, T., Nawa, A., Kuzuya, K., Tamakhosi, A., and Hamajima, N., (2005) *Gynecologic Oncology* (99)43-49
11. Elisabet Surbakti. (2007). Hubungan Riwayat Keturunan dengan Terjadinya Kanker Payudara pada Ibu Di RSUP H.Adam Malik Medan. *Jurnal Rescure* Volume 1 : Medan
12. Diananda R. (2007). *Mengenal Seluk Beluk Kanker*. Yogyakarta : Katahati.
13. Joeharno. (2008). *Analisis Faktor Resiko Kejadian Kanker Serviks di RS Wahidin Soediro Makassar*.
14. Silva, F., Kleine, J., Salzgeber, M., Castro, R., Girao, M., Silva, I., D'Amora, P., Polymorphic DNA Repair Genes XRCC1 and XRCC3 and The Risk For Cervical Cancer In Brazilian Patients. *Braz J Oncol*.2017; 13 (43) : 1-18
15. Nurwijaya, H., (2010). *Cegah dan Deteksi Kanker Serviks*. Jakarta : PT. Gramedia.
16. Wu MT, Liu CL and Wu TN (2004). Genetic polymorphism of p53 and XRCC1 in cervical intraepithelial neoplasm in Taiwanese women. *J. Formos Med. Assoc.* 103: 337-343.
17. Wannapa Settheetham-Ishida, Yuenyao P, Natphopsuk S, Settheetham D, et al. (2011). Genetic risk of DNA repair gene polymorphisms (XRCC1 and XRCC3) for high risk human papillomavirus negative cervical cancer in Northeast Thailand. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 12: 963-966.

